UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 N° 81

Comparaisons entre les actions diurétiques de la Scille (Scillarène) et de l'Artichaut (Chophytol)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1948

PAR

Henri CLAUDIS

MEMBRES DU JURY... MM. BRUSTIER, *Président.*
DELAS, FABRE, BAISSET — *Assesseurs*
BLANC, *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE (LION RAOUL)
2, rue Romiguières, 2

1948

Comparaisons entre les actions diurétiques de la Scille (Scillarène) et de l'Artichaut (Chophytol)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER, GORSE

Professeurs honoraires

MM. RISPAL, MERIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS, CLERMONT
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.),
Cliniq. oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale.	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE.
Médecine légale et Médecine du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET,
Anatomie	COULOUMA.
Obstétrique	GUILHEM

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	LAZORTHES
Histologie	BIMES, ch. des t.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.),
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique Médicale	MARQUES.
Chirurgie	GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.).
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire Naturelle Pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Odonto-Stomatologie	CADENAT

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY
Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX,
Législation pharmaceutique	BGUISSET
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.), DAMBRIN (P.)
Microbiologie	BOUISSET
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et cryptogamie	Mme DULUC-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail.	BOUNHOURE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES,
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.

Secrétaire de la Faculté .... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 N° 81

Comparaisons entre les actions diurétiques de la Scille (Scillarène) et de l'Artichaut (Chophytol)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1948

PAR

Henri CLAUDIS

MEMBRES DU JURY... MM. BRUSTIER, *Président.*
DELAS
FABRE } *Assesseurs*
BAISSET
BLANC, *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE (LION RAOUL)
2, rue Romiguières, 2

1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE

ET DE MON PERE

A MA FEMME

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BRUSTIER

qui a bien voulu présider ma thèse et m'a toujours témoigné sa bienveillance.

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur DELAS

qui a bien voulu faire partie de mon Jury de thèse, m'a aidé de ses conseils et m'a toujours manifesté sa sympathie.

Monsieur le Professeur FABRE

qui a participé à mon travail et a orienté mes efforts avec toute son amicale bienveillance.

Monsieur le Professeur BAISSET

qui me prodigua ses avis et m'a fait l'honneur de faire partie de mon Jury de thèse.

Monsieur le Professeur BLANC

qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ma thèse.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur DALOUS

qui me donna le sujet de cette thèse, mit son laboratoire à ma disposition et me donna tant de preuves de sa bonté.

CHAPITRE PREMIER

CYCLE GENERAL DE L'UREE DANS L'ORGANISME [23]

L'action des sucs digestifs sur les matières azotées ayant donné naissance à des molécules simplifiées : acides animés, polypeptides, en proportions variables, ces molécules azotées simplifiées arrivent au foie par la circulation porte.

Là, elles sont transformées en dernière analyse en urée par des processus chimiques plus ou moins complexes.

L'azote uréique, d'après les travaux les plus récents, est sensiblement réparti d'une façon égale dans le sang et dans les tissus. Ceci est dû à la grande diffusibilité de l'urée, et à la distribution de l'eau dans l'organisme.

Le sang ne contient, en effet, que 4 à 5 % de la quantité globale de l'eau, le reste constituant l'eau tissulaire pouvant se trouver à l'intérieur ou à l'extérieur des cellules, cette dernière portion répartie dans le système lacunaire d'Achard qui comprend :

a) les fentes et espaces intercellulaires;
b) les espaces aréolaires du tissu conjonctif;
c) les cavités closes, grandes ou petites qui ne

sont que des différenciations plus ou moins évoluées des espaces précédents (espace sous-arachnoïdien, cavités liquidiennes de l'oreille interne, chambre antérieure de l'œil, membranes séreuses diverses....

Ce système lacunaire représente un élément primordial dans les échanges hydriques de l'organisme.

Les travaux de Tixier, Eck et Desbordes ont montré l'intérêt de l'étude de l'azote tissulaire non protéique chez le lapin. Cette étude leur a permis d'affirmer l'existence de déchets azotés tissulaires peu solubles dans le sérum et transformables en urée sous l'action du foie, urée éliminée ultérieurement par le rein. Cette réserve importante d'azote tissulaire explique de nombreux faits cliniques où l'on observe qu'une stimulation hépatique fait éliminer à un sujet une quantité d'urée supérieure à celle qu'il éliminait auparavant, et cela sans que les apports azotés aient été modifiés et sans qu'un amaigrissement notable vienne justifier l'hypothèse d'autophagie.

Les azotémies.

L'azotémie a été considérée à la suite des travaux de Widal, Javal, Lemierre (et leurs collaborateurs) et de ceux de Strauss, comme la traduction dominante d'**une lésion rénale,** entraînant comme conséquence des mesures sévères, des diètes azotées et chlorurées, de façon à rétablir l'équilibre du métabolisme azoté.

Les travaux modernes ont montré qu'à côté des azotémies rénales, il y a place pour des

azotémies extra-rénales conduisant à des diagnostics et à des traitements différents.

1. Observons en passant un exemple de guérison d'une **azotémie typique** : la fin d'une crise d'anurie (anurie post-anesthésique, toxique, mercurielle ou de néphrite massive).

L'azotémie monte à 6 grammes au cinquième et sixième jour d'anurie, le malade est plongé dans un état de torpeur profonde, des soubresauts musculaires apparaissent, un peu d'œdème infiltre les régions déclives.

Si le malade réagit contre son intoxication et que les urines reparaissent, celles-si sont hautes en couleur, chargées en substances organiques, peu chargées en urée et en chlorure de sodium.

Dans une deuxième étape, après trois ou quatre jours, le rein commence à concentrer son urée et à l'éliminer, d'abord à des doses minimes, puis de plus en plus élevées, la quantité d'urine augmentant parallèlement.

Pendant ce temps, le malade reste dans le même état nerveux, l'intoxication ne cède que lentement car l'azotémie change peu.

Tous les signes de cortège s'effacent : baisse de la polypeptidémie, de la réserve alcaline. Ce n'est qu'en dernier lieu, après cinq à six jours de diurèse, que l'urée sanguine commence à baisser, car la diurèse, avant de se traduire par l'abaissement de l'urée sanguine, doit assurer le départ de l'urée infiltrée dans les tissus et dont le taux est toujours élevé.

Beaucoup de maladies, sans s'accompagner d'azotémie donnent lieu à des crises d'azoturie

parce que, durant l'évolution de ces maladies, l'organisme se charge en urée, non pas dans le sans, mais **dans les tissus,** et le fait est très net en particulier dans la pneumonie. Dans cette maladie, il n'existe pas d'azotémie, mais les malades font une azoturie terminale massive.

2. **Azotémies extra-rénales.** Parmi les azotémies extra-rénales, on peut citer : l'**azotémie par oligurie,** qui comprend celle des asystoliques, des œdémateux, des ascitiques, des vomisseurs, des diarrhéiques, même des oliguries orthostatiques et des anuries douloureuses.

Les sujets n'urinent pas assez d'eau; le rein, même concentrant normalement, n'arrive pas à éliminer. L'azotémie qui en résulte traduit seulement ici le manque d'eau, le rein ne joue aucun rôle dans son déterminisme. On peut donc observer des azotémies extra-rénales dans des maladies où le rein est indemne, mais il est possible d'observer aussi de l'azotémie au cours des néphrites. Certaines néphrites empruntent leur symptomatologie azotémique à une cause extra-rénale.

Azotémie par uréogénie : L'urée est formée dans le foie aux dépens des amino-acides d'origine endogène ou digestive. Certains malades mangent trop de potides et pour cette raison peuvent présenter une azotémie.

Rappelons que l'ingestion expérimentale de 100 grammes d'urée fait monter l'azotémie à 2 grammes par litre.

Un sujet dont l'organisme est le siège d'hémolyses (grands traumatismes avec hémorragies),

de cytolyses (nécroses, gangrènes), de pyolyses (foyers suppurés), libérera dans ses tissus des protides, des polypeptides dont le foie tirera de l'urée en surcroît.

— On a signalé d'autres formes d'azotémies extra-rénales dans les maladies nerveuses, états méningés, encéphalites, hémorragie cérébrale après l'ablation de tumeurs cérébrales.

— De même dans les maladies des glandes endocrines dans certaines maladies d'Addison, dans l'insuffisance thyroïdienne, de même qu'on peut observer l'inverse sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne.

— Enfin une azotémie très importante, l'**azotémie par manque de sel,** dont on distingue deux types cliniques :

a) la chloropénie d'apport,

b) la chloropénie de rejet,

suivant que le malade est en carence de sel dans son alimentation ou qu'il rejette autrement que par le rein, dans les diarrhées ou les vomissements.

Blum prétend que l'organisme retient l'urée, pour compenser le manque de sel qui abaisse sa concentration moléculaire. Le manque de sel par manque d'apport et par rejet explique très bien, dans certains cas, le phénomène.

Enfin Rathery [47] fait observer que le chlorure de sodium est indispensable à la fonction rénale, et que l'absence ou la diminution de chlore dans le sang aboutit à une diminution fonctionnelle du rein, dont la conséquence est la rétention d'urée. Ainsi certaines azotémies d'origine extra-rénale sont fonctionnellement rénales.

CHAPITE II

NOTIONS GENERALES SUR LES DIURETIQUES AZOTURIQUES

Dans son rapport sur les médicaments diurétiques [45] au XII[me] Congrès français de Médecine, tenu à Lyon en 1911, A. Pic faisait remarquer que, malgré les progrès réalisés dans la connaissance de la physologie du rein, une classification des diurétiques basée sur un schéma physiologique, paraissait encore prématurée.

« Une classification des diurétiques ne peut exister sans une base physiologique inébranlable fondée sur une connaissance précise du mécanisme de la sécrétion urinaire. Cette connaissance fait encore défaut à l'heure actuelle. » « ... Devant la divergence des théories en présence, les cliniciens ne peuvent prendre comme base de leur classification des diurétiques, la physiologie. Une classification, basée sur l'histoire naturelle, sépare des corps synthétiques et naturels de même action; de plus, de nombreuses plantes ne sont diurétiques que par l'eau qui leur sert de véhicule ou leurs sels minéraux tels que les sels de potasse. Une classification purement chi-

mique rapprocherait des substances, voisines chimiquement, mais très éloignées par leur action sur l'appareil uréo-génétique. »

A. Pic insiste ensuite sur la nécessité d'une classification des diurétiques dont l'absence pourrait entraver les progrès dans la connaissance de ces médicaments et propose une classification d'attente, basée sur les résultats de leur action globale ou élective, sur l'élimination de tel ou tel des éléments constitutifs de l'urine normale.

Il distingue trois grandes classes de diurétiques :

1. Diurétiques hydruriques;
2. Diurétiques chloruriques;
3. Diurétiques azoturiques.

1. **Les diurétiques hydruriques** sont représentés par l'eau, les boissons et tisanes diurétiques.

Lamy et Mayer ont démontré que chez le chien, après ingestion d'eau, l'élimination n'était pas la même pour tous les éléments de l'urine et que les variations étaient qualitatives aussi bien que quantitatives bien que la diurèse soit surtout aqueuse.

2. **Les diurétiques chloruriques** comprennent :

a) Les diurétiques de la série xanthique : théobromine et dérivés, théophylline et théocine et dérivés, caféine, étudiés par Widal et Javal, Bellon (dans les laboratoires de Pic) ;

b) Les mercuriels : calomel, novasurol, salyrgan, neptal et les sels de bismuth;

c) Le nitrate et l'acétate de potassium;

d) Dans ce même groupe, une série de médi-

caments à la fois cardiotoniques et diurétiques, dont la digitale est le type : digitale et succédanés, strophantus, muguet, Apocynum cannabinum;

e) enfin les chlorures : chlorure de calcium, chlorure de sodium, chlorure de baryum.

3. Dans le groupe des **diurétiques azoturiques,** A. Pic range la scille, l'acidité formique et les sucres.

La scille, étudiée par Pic et Bellon, Pic et Bonnamour, Pic et Luquet, serait pour ces auteurs le diurétique azoturique le plus important.

Cette classification clinique des diurétiques s'est montrée féconde et a orienté de nombreux travaux sur les éliminations provoquées par les différents médicaments diurétiques.

Bertoliatti [7], dans sa thèse sur les diurétiques, critique l'appelation de diurétiques azoturiques, se basant sur le fait que l'urée est le type même de la substance sans seuil et qu'il y aurait, d'après Ambard, égalité de constante sécrétoire pour tous les déchets urinaires. On ne pourrait donc pour Bertoliatti concevoir qu'un médicament puisse augmenter électivement l'élimination de l'urée, cette élimination ne pouvant être accrue que par une amélioration du travail rénal qui favorise également l'excrétion des autres constituants de l'urine. Cet auteur s'est attaché à montrer que le scillarène, principe actif de la scille, améliore, en effet, le travail rénal, amélioration prouvée par l'abaissement de la constante d'Ambard et les épreuves à la P. S. P. et au bleu de méthylène.

Cependant, peut-on affirmer que l'élimination

de l'urée ne peut être accrue que par une amélioration du travail rénal?

Le sang, en effet, est le vecteur des déchets des différents métabolismes qui s'effectuent dans l'organisme et le rein soutire ces déchets du sang qui l'irrigue.

Une substance classée comme diurétique n'a pas une action limitée au rein seul.

Ceci est vrai pour l'eau et à plus forte raison pour un médicament comme la scille ou le scillarène dont on connaît l'action sur l'appareil circulatoire.

De plus, Florentin [24] et Joz [32] ont considéré la scille comme un diurétique interstitiel, c'est-à-dire un diurétique mobilisant les déchets azotés accumulés dans les tissus.

Nous verrons plus loin que la catégorie des drogues diurétiques s'est enrichie d'un certain nombre de drogues nouvelles, comprenant des substances à action nettement hépatique, pour lesquelles on a même créé la classe des diurétiques hépato-rénaux.

Ces médicaments nous semblent répondre à la définition donnée par A. Pic et pouvoir rentrer dans la catégorie des diurétiques azoturiques puisque sous leur action le rein élimine une quantité accrue d'urée et que cette élimination semble bien élective.

L'objection théorique de Bertoliatti, d'ailleurs contredite par les faits cliniques et expérimentaux, n'aurait de valeur que si l'appellation de diurétiques ne visait que les médicaments agissant seulement sur le rein.

Dans l'ignorance où nous sommes encore du fonctionnement rénal, malgré l'abondance des théories qui essayent de l'exliquer, il vaut mieux conserver une classification des diurétiques essentiellement pratique qui a l'avantage d'être claire, utile et qui reflète par ailleurs les conceptions qui sont à la base de la classification des néphrites donnée par l'école française.

L'artichaut, très étudié récemment, mérite de prendre place dans les diurétiques azoturiques, puisqu'il augmente le débit et la concentration de l'urée urinaire.

S'apparentant à l'artichaut par leur action diurétique, nous pouvons citer la salsepareille, l'asperge, le petit houx et une labiée de Java, l'orthosiphon stamineus.

Pour les salsepareilles, l'extrait de racines injecté à doses réfractées augmente l'hydrurie dans les proportions de 25 à 40 %, de même que le débit des chlorures, 20 %, et des phosphates, 30 %; mais surtout le débit uréique, 50 % à à 60 % en moyenne.

Le petit houx et l'asperge ont également comme effet essentiel de concentrer l'urine en provoquant une diurèse surtout azoturique.

Les travaux de Mercier, Balansard et Raybaud continuant les recherches sur la fraction acide des drogues végétales que E. Rosa [49], Chabrol [14] et ses collaborateurs avaient inaugurées à propos de l'artichaut, montrent que c'est surtout à cette fraction acide que les diurétiques végétaux doivent leur action élective sur l'élimination de l'urée.

Le bugrane et la prêle, d'après Wolmer et Hindemith; l'adonis vernalis, d'arès Mercier, seraient des diurétiques azoturiques.

La piloselle, d'après H. Leclerc, serait à la fois chlorurique et azoturique.

Nous étudierons plus spécialement dans les chapitres qui vont suivre l'action pharmacodynamique et clinique de la scille et de l'artichaut sur lesquels a porté notre travail.

CHAPITRE III

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE ET CLINIQUE DE LA SCILLE

Origine. — La scille est une plante bulbeuse de la famille des Liliacées qui peut atteindre 1 m. 50 de hauteur; elle porte un long épi terminal de fleurs blanches. On la rencontre dans les régions sablonneuses qui bordent la Méditerranée et les côtes de l'Atlantique jusqu'en Bretagne.

C'est le bulbe de la plante que l'on utilise en thérapeutique, bulbe piriforme dont le poids peut atteindre 2 à 3 kilogrammes, formé d'un nombre considérable d'écailles emboitées. On distingue deux variétés de scille, la blanche et la rouge. Cette dernière est la seule usitée en France.

On n'utilise que les écailles de la région moyenne du bulbe.

Le bulbe doit être recueilli en automne, débarrassé de ses écailles extérieures. Les écailles intermédiaires, découpées en lanières, sont enfilées en chapelets et suspendues dans une étuve jusqu'à complète dessication. La drogue se présente sous

forme de bandes étroites applaties, recourbées, longues de 3 à 5 cm. sur 5 à 10 mm. de large.

Composition chimique. — Les actions physiologiques de la scille ont été rapportées sucessivement à de nombreux principes plus ou moins définis. Ses effets essentiels, cardiotoniques et diurétiques, semblent être exercés par des principes de nature glucosidique.

Le scillarène (Stoll et Suter, 1922) est formé d'un mélange de deux tiers de scillarène A et un tiers de scillarène B (Stoll, 1927) donnant par hydrolyse les scillaridines correspondantes et des sucres.

Le scillarène A est cristallisé, peu soluble dans l'eau, altérable; le scillarène B est amorphe, soluble dans l'eau et moins facilement hydrolysable que le A.

Action physiologique de la scille et du scillarène. — Le scillarène B est deux fois plus toxique que le A, aussi toxique que l'ouabaïne et dix fois plus que la digitaline (Jeanne Lévy et R. Cahen).

L'hydrolyse du scillarène (A + B) qui correspond à une diminution sensible de l'activité, se fait dans le sang avec beaucoup plus de facilité que celle de l'ouabaïne et de la digitaline.

Ceci explique que le scillarène ne s'accumule pas dans l'organisme et que sa toxicité ne soit que deux fois plus forte (alors que la toxicité de l'ouabaïne l'est cent fois plus), par la voie intraveineuse que par la voie buccale.

Action sur le cœur. — Le scillarène se fixe fai-

blement sur le myocarde. Il exerce sur le cœur une action intermédiaire outre celle de la digitaline et celle de l'ouabaïne.

Il exerce sur l'excitabilité, la contractilité, le rythme, une action du type digitalique, mais s'accumule beaucoup moins que la digitaline.

Son action est rapide comme celle de l'ouabaïne, mais il se fixe un peu plus que celle-ci sur le myocarde. Il semble que ses effets cardiaques puissent, contrairement à ceux de la digitale, s'exercer en l'absence de calcium.

Action sur les fibres lisses. — Celles des vaisseaux splanchniques se contractent beaucoup plus nettement qu'avec la digitale; cependant, aux doses thérapeutiques, la pression artérielle ne s'élève guère. Le rein présente au contraire de la vasodilatation.

Les fibres lisses du tube digestif se contractent sous l'influence de la scille qui augmente le tonus (plus que le péristaltisme) de l'intestin isolé, ce qui peut provoquer des nausées et des vomissements. A dose faible, la scille agit comme expectorant, provoquant l'hypersécrétion des bronches sur lesquelles elle exerce une action directe.

Action sur la diurèse. — La scille est diurétique par action cardio vasculaire comme la digitale; par action extrarénale, tissulaire aussi; et surtout par action rénale directe [29], elle améliore le rendement du rein, comme le montrent les épreuves du bleu de méthylène et à la P. S. P., ainsi que l'abaissement de la constante d'Ambard, même chez l'homme normal [7].

Expérimentation. — Luquet, expérimentant sur le lapin avec la poudre de scille en ingestion à la dose de 0 gr. 20, voit la diurèse passer de 300 cc. à 450 cc. et l'urée de 2 gr. 9 à 3 gr. 9 et 4 gr. 7; alors que Bellon [5] expérimentant sur le même animal n'avait noté aucune augmentation des chlorures éliminés et une légère augmentation de la diurèse.

Sur le chien, il obtient des résultats moins concluants par injection intraveineuse d'extrait de scille.

Sur un lapin à néphrite aiguë expérimentale (par le nitrate d'urane) la scille est sans action.

Fonteneau [25], étudiant sur le lapin l'action du scillarène note les résultats suivants :

Quatre lapins soumis à une alimentation hyperazotémiante (son, choux, avoine) recevaient par jour un quart d'ampoule de scillarène en injection sous-cutanée.

Chez trois de ces lapins, la diurèse fut nettement augmentée et l'élimination de l'urée accrue.

Chez le quatrième, les résultats furent moins nets sur la diurèse, mais formels sur l'élimination de l'urée.

Un cinquième lapin soumis au même régime alimentaire reçut dans la veine marginale de l'oreille dix gouttes de scillarène à 1/2.000 dilués dans 2 cc. d'eau bouillie. La diurèse augmenta ainsi que l'élimination de l'urée.

La suppression du médicament faisait baisser la diurèse et l'élimination uréique qui remontaient aussitôt lors de la reprise du médicament.

Florentin [24], expérimentant sur le rat et la

souris adultes avec le scillarène à doses mortelles, moyennes et faibles, note les résultats suivants :

I. **Avec doses mortelles** ($\frac{1}{2}$ cm.^{3} environ de scillarène). Mort au bout de une à deux heures environ. A l'ouverture, réplétion vésicale constante, malgré les émissions d'urine de la période d'intoxication; aspect des reins tout à fait caractéristique : organes pâles, comme lavés, semblant gorgés de liquide.

Au microscope : 1° Des modifications atteignant le glomérule et le segment grêle, se traduisant uniquement par une turgescence cellulaire témoignant d'une hydratation protoplasmique.

2 Des phénomènes sécrétoires proprement dits s'exerçant au niveau des tubes contournés et se traduisant comme tout phénomène de sécrétion par des modifications chondriosomiales.

De plus, au niveau de ce segment, on voit apparaître de véritables lésions pathologiques : desquamation intense du pôle apical des cellules et parfois même de petites hémorragies intra-canaliculaires.

Le conjonctif ambiant ne réagit pas ou du moins sa réaction ne se manifeste pas à l'examen microscopique. On ne note pas d'autre modification de détail que celle qui consiste dans l'apparition d'un nombre inusité de lymphocytes péritubulaires.

II. **Animaux ayant reçu des doses non mortelles.** Réplétion vésicale, coloration pâle des reins.

Aucune modification notable et indiscutable de

l'épithélium rénal. Les glomérules intacts ne sont pas congestionnés, la capsule de Bowmann n'est pas hypertrophiée; les tubes contournés ne présentent pas d'autres altérations qu'une hyalinisation de leur bordure en brosse et une disparition plus ou moins prononcée de leur chondriome basal.

Florentin conclut qu'à doses massives le scillarène se comporte comme un poison de l'épithélium rénal augmentant, au niveau des cellules constituant le revêtement du tube urinifère, la perméabilité rénale. A doses faibles et par conséquent thérapeutiques, le scillarène semble intéresser plus spécialemnet le tube contourné qui seul subit quelques modifications histologiques. Le débit urinaire étant augmenté sans que l'examen histologique révèle aucune congestion du rein, il conclue à l'augmentation passagère de la perméabilité rénale.

Certaines expériences récentes, se basant sur le fait constaté par Weese, qu'après le cœur, le rein est l'organe qui possède la plus grande capacité de fixation pour les digitaliques, ont cherché à montrer si les glucosides ainsi fixés n'exercent pas une action propre.

En séparant l'action vasculaire de l'action rénale, soit partiellement en recourant à la préparation cœur-poumon-rein, soit totalement en opérant par perfusion du rein isolé de grenouille, on a réussi à constater pour tous les glucosides digitaliques un effet diurétique propre c'est-à-dire indépendant de l'action circulatoire.

Ainsi, Cortopanagiotis comparant l'activité de différents glucosides digitaliques (adonidine, digi-

taline, strophantine, convallamarine, convallarine, scillarène) a constaté que l'adonidine, la digitaline et le scillarène sont sensiblement de même activité, la convallamarine et la convallarine étant les plus actifs et la strophantine le moins actif.

Ce qui dans cette expérience est le plus caractéristique (sur les préparations isolées) c'est l'établissement tardif de l'hypersécrétion urinaire au cours de la perfusion.

L'augmentation du débit urinaire débute après deux heures de perfusion et atteint son maximum après cinq heures, pour baisser ensuite.

Il semble donc que l'effet diurétique exige la fixation du glucoside sur les éléments sécréteurs.

Il est intéressant de noter que la sécrétion du Nall ne coïncide pas avec celle de l'eau.

En effet, après cinq heures, lorsque la quantité d'urine commence à baisser, l'élimination horaire total en Na Cl continue à augmenter.

Les expériences de Gremels avec la préparation cœur-poumon-rein, conduisent à des constatations analogues. De plus, Gremels a essayé de déterminer le siège d'action des divers digitaliques par la méthode de Rheberg (créatine). Il a pu conclure que l'augmentation de la diurèse par les glucosides est due à une diminution de résorption tubulaire.

Etude clinique.

I. **Homme sain.** — Dieust, à la dose de 0 gr. 30 à 0 gr. 40, sur lui-même, pendant huit jours, note de la lassitude générale, du ralentissement du pouls, une diarrhée légère, mais aucune modification de l'émission urinaire.

Brouot, Maurel, ce dernier avec la teinture de scille et l'oxymel scillitique, ne sont pas plus heureux.

Luguet, sur lui-même, à la dose de 0 gr. 05, note une action très minime sur la diurèse, mais une influence manifeste sur l'élimination de l'urée qui est passée de 20 gr. à 25 gr. par vingt-quatre heures.

Fonteneau ne note aucune action du scillarène sur la diurèse de l'homme sain.

Boten, recherchant l'action du scillarène sur des malades exempts de toute tare cardiaque et rénale, ne note sur treize cas observés aucune modification de la quantité des urines.

Le professeur Gabriel Perrin[44], étudiant l'action diurétique du scillarène à l'aide des injections de bleu de méthylène, note qu'en temps normal, l'élimination de 5 cc. (méthode d'Achard et Castaigne) se fait en cinquante-deux heures environ, alors qu'après huit jours de traitement avec le scillarène, l'élimination ne demande que dix heures environ pour se produire. L'auteur conclut que le scillarène ouvre le rein en accroissant sa perméabilité.

Le scillarène aurait une action très nette sur l'élimination de la P. S. P. chez un sujet normal.

Bertoliatti[7], opérant sur des sujets sains, constate que le scillarène abaisse nettement la constante d'Ambard.

De ces différents travaux, il semble que l'on puisse dégager la notion que la scille d'une part n'élève pas ou très peu la diurèse d'un homme normal, mais qu'elle est susceptible d'augmenter l'élimination uréique.

Le scillarène d'autre part serait lui aussi sans action notable sur la diurèse d'un homme sain, mais agirait cependant sur le rein dont il améliorerait le rendement comme le montrent les épreuves au bleu de méthylène, à la P. S. P. et l'établissement de la constante d'Ambard.

II. **Malades.** — Les vertus diurétiques de la scille sont employées en thérapeutique depuis la plus haute antiquité.

Gübler prétend que cette action diurétique serait d'autant moins prononcée que les effets éméto-cathartiques seraient plus intenses par suite de la dérivation qui se fait du côté du tube digestif. D'après lui, à dose modérée, l'excrétion urinaire serait toujours augmentée.

Les observations anciennes de Nothnagel, Rossbach, montrent des cas où la scille a fait augmenter la diurèse de 300-400 cc. à 1.500 et 2.000 cc.

B. Teissier (1847) vit un malade uriner sous son influence vingt-sept fois dans la nuit.

Pic [45], au Congrès de Lyon de 1911, a montré en collaboration avec Luquet et Bellon, que la scille avait pour effet d'augmenter chez certains malades la quantité des urines, sans augmentation parallèle des chlorures, mais avec une élimination d'urée notablement accrue.

Une courbe d'élimination obtenue chez un brightique est particulièrement instructive : le taux d'élimination de l'urée augmente rapidement sous l'influence de la scille (quatre cachets à 0,15 par jour), baisse avec la suppression du médicament ou l'absorption d'autre médicament pour remonter avec la reprise de la scille. Pendant

ce temps, les chlorures sont peu influencés. Cette contre épreuve est positive également chez d'autres malades dont la courbe est superposable à celle de ce brightique.

Luquet dans son travail sur la scille conclut que ce médicament déploie son maximum d'action chez les hydropiques.

Joz [32], dans son étude sur la scillarène, cite le travail du professeur Perrin sur l'élimination des toxines (déterminée par la prise de la tension superficielle des urines selon la méthode des professeurs Billard et Perrin) sous l'influence du scillarène. Ce dernier note une décharge urotoxique journalière beaucoup plus considérable pendant le traitement, fait qui coïncide chez le malade étudié avec une amélioration rapide de la dyspnée fonction de l'intoxication.

Joz, dans une série d'observations de cardiopathes traités au scillarène, signale chez eux l'augmentation de la diurèse habituellement dès le deuxième ou troisième jour de la médication. La débacle initiale à la polyurie libératrice est de 4 à 5 litres d'ordinaire en moyenne pour se maintenir dans la suite à ce niveau où au taux normal, même après cessation du médicament. Il remarque que l'action du scillarène sur la diurèse est toujours d'autant plus grande que les tissus sont plus infiltrés et signale des effets semblables du scillarène dans les néphrites.

Fonteneau [25], dans sa thèse, conclut de ses observations de néphrites chroniques que le glucoside de la scille est avant tout un diurétique azoturique amenant progressivement un abaissement

de la tension artérielle et une diminution de la teneur du sang en urée.

De ses observations de cirrhoses de Laennec se dégagent deux faits : d'une part, le scillarène par sa diurèse si marquée retarde les ponctions si onéreuses pour l'organisme et d'autre part, les phénomènes toxiques dus à la rétention sont très diminués sinon supprimés.

CHAPITRE IV

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE ET CLINIQUE DE L'ARTICHAUT

(Cynara scolymus)

Origine. — L'artichaut ou cynara scolymus est une plante de la famille des composées dont l'inflorescence en capitule constitue le légume si apprécié sur nos marchés.

On utilise en thérapeutique les feuilles qui ressemblent aux feuilles de l'acanthe. Elles sont profondément découpées, glauques et naissent au collet de la tige.

Ce sont les feuilles adultes qui sont les plus actives.

La stabilisation des feuilles par le procédé de Perrot et Goris n'est pas indispensable pour conserver le principe actif et en obtenir une action thérapeutique constante, à la condition d'utiliser des feuilles sèches qui n'ont pas subi de fermentation.

L'important est donc d'éviter cette fermentation. Habituellement pour les préparations de cynara on fait l'extraction du suc frais sur le

champ de récolte lui-même et on traite ultérieurement le plus rapidement possible le suc frais obtenu, après en avoir éliminé l'albumine végétale.

Composition chimique. — L'action physiologique de la plante a d'abord été attribuée a un glucoside oxyanthraquinonique proche voisin de l'aloétine de l'aloès (Guitteau, 1840).

En 1931, Chabrol [14] et ses collaborateurs infirmaient par leurs recherches, l'existence de ce principe dans l'artichaut, recherches confirmées par le laboratoire et la clinique.

En 1929, G. Edgard-Rosa [49] admet qu'il s'agit de sels organiques de potassium, de calcium, de magnésium et de sodium, auxquels s'ajoutent des principes tanniques, et à l'état de traces, du fer, du manganèse, du zinc.

C'est à ces sels organiques de potassium et de magnésium qu'il faudrait attribuer les propriétés cholagogues et diurétiques de l'artichaut.

Les recherches de MM. Chabrol, Charronnat [14], Maximin et Waitz, les ont amenés à conclure que le principe actif de l'artichaut était une substance à caractèrèe acide, susceptible de donner avec le plomb un sel insoluble.

Ce principe figurerait parmi les composés cycliques à fonction phénol dont l'action cholérétique est consacrée par de multiples expériences, et qui sont largement répandus dans le règne végétal.

Action physiologique de l'artichaut et de son extrait cristallisé ou chophytol. — Chabrol, Charronnat, Maximin et Waitz [14] ont établi l'action

cholérétique de l'artichaut. Ils concluent de leurs expériences qu'il contient des éléments toniques capables d'agir sur la cellule hépatique.

L'artichaut en plus de son action cholérétique aurait également une action cholagogue.

En 1932, Lœper [37], Lemaire et Dany étudient l'action cholérétique de l'artichaut par la méthode stalagmométrique.

En 1933, Trémollières [61] et ses collaborateurs étudient les variations quantitatives et qualitatives de la réaction biliaire sous l'influence du traitement par l'artichaut.

Tixier [60] montre avec ses collaborateurs le renforcement de toutes les fonctions hépatiques sous l'action de ce médicament se traduisant par une augmentation de la sécrétion biliaire et de plus une augmentation de la diurèse. Ils signalent aussi l'heureuse influence de l'extrait d'artichaut sur la composition du plasma : abaissement constant du taux de cholestérine sanguine et souvent heureuse influence sur le taux d'urée sanguine.

Expérimentation. — L. Tixier [60], De Sèze et M. Eck [21], injectant quotidiennement à un lapin 0 gr. 04 de principe cristallisé, voient la diurèse monter de 166 cc. en moyenne avant l'injection à 270 cc. en moyenne après l'injection. L'élimination uréique passe de 1 gr. 05 « pro die » à 1 gr. 85. La concentration de l'urée est donc montée de 6 gr. 30 à 6 gr. 80. Ces auteurs ajoutent : « C'est là un phénomène constant au cours des cures par le cynara : l'augmentation de la diurèse est toujours accompagnée de l'augmentation de la concentration azotée. »

M. Eck [21], reprenant la question, soumet des lapins à un régime normal, puis à un régime excessivement pauvre en eau, alors qu'un lapin dans ces conditions ne peut concentrer son urine en urée au delà de 15 gr. par litre, un lapin soumis au cynara voit sa concentration uréique monter jusqu'à 32 gr. 50.

Inversement, un lapin soumis au régime normal et urinant 190 cc. en moyenne avec un débit uréique de 1 gr. 89 est mis au régime herbacé et urine alors 246 cc. en moyenne avec un débit uréique de 1 gr. 74. Puis toujours soumis au régime herbacé, on lui injecte 0gr. 05 de cynara par jour : la diurèse monte en moyenne à 386 cc. et le débit uréique passe à 2 gr. 26.

Lépreuve de la concentration maxima sur les cobayes intoxiqués par le nitrate d'urane a donné les résultats suivants :

Chez le cobaye non soumis au cynara, la raréfaction des urines n'était pas accompagnée d'augmentation de la concentration uréique.

Chez le cobaye soumis au cynara au contraire, la concentration passe de 3 gr. à 12 gr. avant l'installation de l'anurie. Celle-ci dure vingt-quatre heures après lesquelles réapparaissent quelques centimètres cubes d'urine avec une concentration uréique qui s'élèvera jusqu'à 20 gr.

Chez l'animal néphrétique, au cours des néphrites aigues curables, l'auteur a observé dans la règle un retour plus rapide à un chiffre d'urée sanguine normale chez l'animal soumis au cynara. Cette différence tenant tout autant à un débit aqueux meilleur qu'à une conservation plus grande du pouvoir concentrateur.

Ces constatations expérimentales amènent à conclure à une action indiscutable sur l'épithélium rénal, l'augmentation du pouvoir concentrateur du rein semblant en être la meilleure preuve.

Eck et Desbordes [18] injectant une très forte dose de nitrate d'urane à un lapin (5 à 15 milligrammes par kilo) ont provoqué de très importantes lésions hépatiques retentissant sur la fonction uréogénique et provoquant la mort de l'animal avec un taux d'urée relativement faible, pouvant être inférieur à 3 gr.

Au contraire, lorsque l'animal ne reçoit qu'une faible dose de nitrate d'urane, les lésions rénales l'emportent de loin sur les lésions hépatiques et le taux de l'urée sanguine au moment de la mort peut dépasser 8 et 9 gr.

Eck et Desbordes ont montré que lorsque le lapin soumis à une dose massive de nitrate d'urane était en même temps soumis aux injections de principe cristallisé da'rtichaut, le chiffre de l'urée sanguine était le plus souvent élevé, égal ou voisin de celui des lapins soumis aux faibles doses de nitrate d'urane. Les auteurs concluent que sous l'influence de l'artichaut, il se produit une stimulation de l'urogenèse qui annihile ou tout au moins diminue l'importance des lésions hépatiques en ce qui concerne l'édification de la molécule uréique. Les mêmes auteurs ayant mis au point une technique de dosage de l'azote tissulaire chez le lapin, exclusion faite de l'azote protéique ont étudié chez les animaux en expérience le coefficient suivant rendant bien compte de la fonction uréogénique d'après eux :

$$\frac{\text{N total non protéique des tissus} - \text{N uréique}}{\text{N uréique}}$$

Plus l'uréogénèse est parfaite plus ce coefficient tend vers zéro, lorsque l'émonctoire rénal est complètement bloqué.

Pour des animaux soumis à une même intoxication par le nitrate d'urane provoquant des néphrites anuriques, les auteurs ont obtenu les chiffres de 1 gr. 18 et 1 gr. 25 pour les rapports des animaux témoins et 0 gr. 69 et 0 gr. 72 pour les animaux soumis à l'artichaut.

Par cette méthode les auteurs ont également étudié la néphrite expérimentale chronique du lapin et ont pu mettre en évidence une rétention azotée tissulaire progressive. Sous l'action de l'artichaut, les auteurs ont vu diminuer cette rétention tissulaire corrélative souvent d'une augmentation de l'urée sanguine.

Il semble donc que l'artichaut exalte la fonction uréogénique du foie et que celle-ci s'effectue essentiellement aux dépens des déchets azotés peu solubles amassés dans les tissus.

Eck et Desbordes ont étudié de même l'action de l'artichaut sur le métabolisme de la cholestérine chez le lapin. Deux lapins sont soumis à un régime gras faisant monter leur cholestérinémie.

Le premier reçoit du chophytol et sa courbe de poids est sensiblement stationnaire, le taux sanguin de cholestérine passe de 0 gr. 70 à 2 gr. 90 après neuf jours de régime gras, puis à 3 gr. 55 trois jours après, pour redescendre sept jours plus tard à 0 gr. 87 et à 0 gr. 61 quatorze jours après.

Le poids du lapin témoin s'élève de 400 gr. tandis que sa cholestérine passe de 0 gr. 60 à

1 gr. 60 pour retomber après cessation du régime à 1 gr. 05 puis 0 gr. 54. Parallèlement, le poids baisse de 150 gr. En somme, le lapin recevant de l'artichaut ne fait pas de surchage graisseuse mais fait une grosse poussée cholestérinémique alors que le lapin témoin fait de la surcharge graisseuse mais ne fait qu'une faible poussée cholestérinémique (à peine la moitié du précédent).

La même expérience fut reprise avec deux lapins rendus hypercholestérinémiques par des injections d'adrénaline; chez le lapin non soumis au cynara la cholestérinémie monte de 0 gr. 51 à 1 gr. 05, alors que chez celui soumis au cynara le chiffre maximum observé fut de 0 gr. 53. La mesure du pouvoir cholestérolytique du sérum des deux lapins fut faite et montra que ce pouvoir rendu négatif par les injections d'adrénaline redevenait positif sous l'influence du chophytol pour redevenir négatif après cessation du médicament.

Les auteurs concluent a une stimulation hépatique par l'artichaut s'opposant à la surcharge graisseuse en accélérant la combustion des graisses grâce à une hypercholestérinémie due à l'augmentation du pouvoir dissolvant du sérum vis-à-vis du cholestérol, évitant les précipitations tissulaires et favorisant la redissolution des surcharges cholestériniques.

Etude clinique.

Dioscoride signale déjà les propriétés diurétiques de la racine d'artichaut. Mœthiole le conseille aux hydropiques et aux ictériques. Mizaud, en 1578 et plus tard, Baudiron (1672) vantent

les propriétés diurétiques et apéritives de la feuille d'artichaut.

En 1571, Gaspard Bauhin signale les bons effets de la décoction de feuille d'artichaut dans l'hydropisie, l'ictère et la rétention d'urine.

L'artichaut tombe dans l'oubli à la suite des attaques de Bailly, de Trousseau et Pidoux. Seuls, Levrat-Perrotin qui publie des observations où il montre l'efficacité du suc d'artichaut dans le traitement de l'ictère; Delafontaine (1851) qui emploie la décoction de feuilles d'artichaut dans le traitement de l'ictère; Lange et Murray, en Angleterre, William Vane (1899), en Amérique, lui conservent leur estime.

Le 12 juin 1929, Brel [9] fait une communication à la Société de Thérapeutique de Paris sur les résultats qu'il obtient dans le traitement des ictères avec la décoction de feuilles d'artichaut puis avec l'extrait hydro alcoolique.

Dans les huit observations d'ictères ou de congestions du foie que Brel cite dans sa brochure sur l'artichaut, on voit que le volume des urines passe en quelques jours du simple au double et au triple. Parfois, il se produit de véritables débacles urinaires atteignant quatre litres par vingt-quatre heures.

Montville [40], en 1933, signale dans sa thèse l'effet diurétique constant de l'artichaut.

En 1934, Beggi et Dettori [4] constatent chez des malades atteints d'ascite par stase portale d'origine diverse : 1° une polyurie considérable à la suite d'ingestion d'extrait d'artichaut; 2° une action prolongée à la différence de celles obtenues avec des diurétiques mercuriels, action se mani-

festant encore quarante heures après la dernière ingestion du médicament.

Les observations de Tixier [60], de Sèze et M. Eck publiées en avril 1934 montrent les effets de l'artichaut sur l'urée sanguine, sur la cholestérine et sur les signes cliniques proprement dits : diurèse accrue dans des proportions parfois considérables, augmentation de la concentration uréique urinaire, amélioration des signes fonctionnels observés malgré une véritable poussée urémique au début du traitement qui cède d'ailleurs en quelques jours.

Il y a presque toujours dès le début un abaissement notable de la constante d'Ambard.

Le sérum des malades soumis aux injections de chophytol prend un pouvoir cholestérolytique positif, les troubles pathologiques dus à la surcharge cholestérinique s'améliorent, notamment les signes de petite urémie de Dieulafoy et surtout les vertiges.

On a pu noter dans plusieurs cas la chute de la tension artérielle.

Tixier [60], en médecine infantile a obtenu de bons résultats de l'emploi de l'artichaut, notamment dans le prurigo simplex de l'enfance.

Nous ne pouvons rapporter dans le cadre de cette brève étude, les nombreuses observations intéressantes relatives à l'emploi de l'artichaut.

CHAPITRE V

ETUDE EXPERIMENTALE DU SCILLARENE ET DU CHOPHYTOL MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DU REIN

Les recherches que nous avions commencées dans le laboratoire du Professeur Dalous ont été interrompues par la guerre. Les conditions de l'après-guerre nous ont mis dans l'impossibilité de reprendre ces expériences, ce qui explique le petit nombre d'animaux utilisés :

trois lapins injectés au scillarène,
trois lapins injectés au chophytol.

Cependant, quoique cette documentation soit à première vue trop faible, la concordance absolue des résultats nous invite à en faire état.

Protocoles expérimentaux.

Pour les lapins injectés au scillarène nous avons introduit par voie sous-cutanée 2 cc. 5 par jour d'une dilution de scillarène de formule suivante :

Scillarène : 0 gr. 0005 (une ampoule) ;
Sérum physiologique : q. s. p. 10 cc.

Ce qui revient à injecter un quart d'ampoule de scillarène par jour. Le lapin, en effet, plus sensible que le rat aux glucosides et moins sensible que le chat supporte aisément une dose de scillarène injectable oscillant entre 1/10 et 1/5 d'ampoule par kilog d'animal.

Pour les lapins injectés à l'artichaut (chophytol), nous avons introduit également par voie sous-cutanée 2 cc. 5 de chophytol cristallisé injectable soit un quart d'ampoule.

Avant de soumettre le lapin à l'expérimentation, nous laissons s'établir l'équilibre de la diurèse que la simple mise en cage peut perturber chez ces animaux. Comme régime alimentaire, notre choix s'est porté sur un régime mixte composé d'avoine et de nourriture herbacée.

Ce régime a été administré de façon aussi uniforme que possible chez tous nos animaux en expérience, avec pesées de la portion herbacée apportant l'eau et de la portion de grains apportant surtout les éléments azotés de cette nourriture. Ceci afin d'avoir des résultats comparables entre eux.

Lapin I. — Mis en cage le 11 janvier.

Poids au début de l'expérience : 1 kg. 950.
Poids à la fin de l'expérience : 2 kg. 100.
Pendant les cinq jours de régime normal, la diurèse moyenne a été de 150 cc. et l'élimination d'urée de 1 gr. 36.
Pendant les quinze jours d'expérimentation au scillarène, la diurèse a été en moyenne de 223 cc. et l'urée de 2 gr. 15.

La concentration uréique est donc passée de 9 gr. 07 à 9 gr. 54.

Date		Diurèse		Urée des 24 h.
12		200		1,52
13		150		1,21
14		120		1,34
15		170		1,45
16		110		1,32
17	scillarène	130	scillarène	1,05
18	»	200	»	1,93
19	»	210	»	2,10
20	»	250	»	2,36
21	»	200	»	2,10
22	»	260	»	2,21
23	»	210	»	2,14
24	»	215	»	2,60
25	»	280	»	2,57
26	»	200	»	1,90
27	»	250	»	2,31

Lapin II. — Mis en cage le 14 avril.

Poids au début de l'expérience : 2 kg. 750.
Poids à la fin de l'expérience : 2 kg. 825.

Date		Diurèse		Urée des 24 h.
14		260		2,19
15		210		2,26
16		175		1,22
17		180		1,47
18		200		1,77
19		190		1,63
20	chophytol	160	chophytol	1,80
21	»	230	»	2,10
22	»	270	»	2,27

23	»	245	»	2,60
24	»	210	»	2,89
25	»	280	»	3,08
26	»	310	»	2,86
27	»	270	»	2,50
28	»	280	»	3,41

Chez ce lapin, la diurèse est passée de 202 cc. en moyenne avant injection de chophytol à 266 cc. en moyenne sous l'influence du médicament.

L'urée est passée de 1 gr. 75 à 2 gr. 61 en moyenne.

La concentration a donc varié de 8,75 à 9,83.

Lapin III. — Mis en cage le 19 avril.

Poids avant l'expérience : 2 kg. 200.

Poids à la fin de l'expérience : 2 kg. 300.

Date		Diurèse		Urée des 24 h.
19		220		1,90
20		190		1,86
21		170		1,82
22		200		1,98
23		150		1,77
24		160		1,61
25	scillarène	170	scillarène	1,80
26	»	250	»	1,98
27	»	210	»	2,07
28	»	290	»	2,50
29	»	310	»	3,00
30	»	220	»	2,02
1	»	240	»	2,20
2	»	350	»	3,45

Chez ce lapin, la diurèse est passée de 181 cc.

à 255 cc.; l'urée, de 1 gr. 82 à 2 gr. 37; la concentraton, de 10,10 à 9,21.

Lapin IV. — Mis en cage le 15 mai.

Poids avant l'expérience : 2 kg. 800.

Poids à la fin de l'expérience : 2 kg. 890.

Chez ce lapin la diurèse est passée de 205 cc. à 300 cc.; l'urée, de 2 gr. 08 à 2 gr. 80; la concentration uréique, de 10,15à 9,32.

Date		Diurèse		Urée des 24 h.
15		250		2,10
16		210		2,52
17		190		2,01
18		230		2,12
19		185		2,00
20		180		1,96
21		190		1,87
22	scillarène	200	scillarène	1,90
23		300		2,83
24		350		2,97
25		290		2,78
26		400		3,96
27		275		2,70
28		210		1,92
29		325		3,02
30		350		3,11

Lapin V. — Mis en cage le 10 juin.

Poids avant l'expérience : 1 kg. 900.

Poids à la fin de l'expérience : 1 kg. 980.

Date	Diurèse	Urée des 24 h.
10	180	1,66
11	190	1,56

12		150		1,42
13		175		1,47
14		200		1,98
15		150		1,38
16	chophytol	180	chophytol	1,95
17	»	190	»	1,90
18	»	200	»	2,00
19	»	190	»	1,87
20	»	210	»	2,02
21	»	215	»	2,04
22	»	200	»	1,90
23	»	230	»	2,10
24	»	240	»	2,34
25	»	210	»	2,18

Chez ce lapin la diurèse est passée de 174 cc. à 206 cc. 5; l'urée, de 1 gr. 58 à 1 gr. 93; la concentration a varié de 9,02 à 9,41.

Lapin VI. — Mis en cage le 20 juillet.
Poids avant l'expérience : 2 kg. 100.
Poids à la fin de l'expérience : 2 kg. 150.

Date		Diurèse		Urée des 24 h.
20		200		1,83
21		190		1,89
22		195		1,77
23		170		1,69
24		200		1,84
25		180		1,78
26	chophytol	190	chophytol	1,85
27	»	200	»	1,98
28	»	210	»	2,00
29	»	220	»	2,12

30	»	200	»	2,02
1	»	190	»	1,78
2	»	210	»	2,01
3	»	230	»	2,14
4	»	225	»	2,16
5	»	200	»	2,02

Chez ce lapin, la diurèse est passée de 189 cc. à 207 cc. 5; l'urée, de 1 gr. 80 à 2 gr.; la concentration, de 9,46 à 9,60.

Le dosage de l'urée urinaire est le seul test que nous ayons recherché dans ce premier lot d'expériences. L'étude de la diurèse chez le lapin est, en effet, difficile et ne peut être entreprise avec fruit qu'après mise en œuvre d'un régime d'équilibration.

Ces premières recherches devaient être suivies de l'étude de l'azotémie sanguine et tissulaire, des variations de l'azote résiduel et des polypeptides, les circonstances nous en ont empêché.

Néanmoins, un fait reste : l'élimination plus grande de l'urée urinaire coexiste avec une diurèse aqueuse accrue.

Nous pouvons ici relever un fait intéressant, une différence dans le comportement des animaux injectés au scillarène d'une part et celui des animaux injectés au chophytol d'autre part.

Si l'on fait la moyenne de la concentration en urée par rapport à la moyenne de la diurèse, nous observons que : alors que la concentration de l'urée n'a été augmentée que sur le premier lapin injecté au scillarène et a été diminuée chez les deux autres :

Lapin I	9,07 à 9,54
Lapin III	10,10 à 9,21
Lapin IV	10,15 à 9,32

Au contraire, chez les lapins injectés au chophytol, nous avons toujours observé une augmentation de la concentration uréique.

Lapin II	8,75 à 9,83
Lapin V	9,02 à 9,41
Lapin VI	9,46 à 9,60

Etude histologique.

Il serait prétentieux de vouloir indiquer d'une manière absolue les images d'hyperfonctionnement rénal alors que nous ne connaissons que d'une manière imparfaite le mécanisme histophysiologique de la sécrétion rénale. Cependant, malgré les lacunes de nos connaissances, trois éléments doivent être étudiés. Ils peuvent nous renseigner sur l'activité cellulaire rénale et leur concordance augmentera encore leur valeur.

1. **Modification morphologique des tubes.** — Les modifications des tubes contournés en rapport avec la polyurie décrite par A. Mayer et F. Rathery [47], confirmées par Dalous et Serr [53] et par Lelièvre, diffèrent quelque peu suivant l'intensité de la polyurie, tout en relevant au fond du même processus. Elles paraissent identiques, quelles que soient l'espèce animal eutilisée et la cause provocatrice de la polyurie. Dans les polyuries légères, les modifications sont insulaires. Cette alternance fonctionnelle des tubes du rein déjà signalée par

Haidenhain et par Von Witich a été confirmée par Mouriquand et Policard. Les tubes contournés qui sont l'objet de ces modifications se déroulent, la lumière centrale de ces tubes se développe et tend à devenir circulaire; les cellules épithéliales s'aplatissent progressivement, un très grand nombre de petites vésicules apparaissent principalement dans la zone sus-nucléaire, tandis que dans la partie basale s'écartent les bâtonnets décrits par Haidenhain.

Dans les polyuries intenses, les modifications de structure s'accentuent et tendent à se généraliser, faisant disparaître l'alternance sécrétoire normale. La lumière centrale des tubes contournés s'élargit considérablement et les cellules épithéliales aplaties se réduisent à une mince bande de protoplasma, les noyaux se couchant eux-mêmes parallèlement à la membrane basale; la bordure en brosse est intacte, particulièrement nette, des vacuoles nombreuses très volumineuses et disséminées dans toute la cellule, lui donnent un aspect spongieux. Enfin, les espaces intertubulaires sont élargis. Des polyuries successives et répétées reproduisent des aspects semblables, mais à la longue des ilôts de cytolyse peuvent se produire, tandis que les stries de Haidenhain tardent à reparaître.

2. **Modifications du chondriome.** — Lamy, Mayer et Rathery [47] ont montré que l'état d'hyperfonction des cellules rénales du tube contourné est caractérisé par l'apparition de vacuoles, par la fragmentation des stries de Haidenhain, jusqu'à leur disparition, suivie d'un essaimage de

granulations dans tout le corps protoplasmique, donnant aux cellules du tube contourné l'aspect décrit sous le nom d'état granuleux.

3. **Modification de la réticuline.** — De Brux [11] a montré que les polyuries provoquées, quel que soit l'agent causal, se traduisent du côté de la réticuline par une dimnution manifeste; la réticuline, organe d'échange, s'épuisant au fur et à mesure qu'elle travaille, et se rechargeant par le repos. L'hyperfonction du rein dans les polyuries se traduit par la prédominance du type 2 de sa classification, les glomérules étant presque tous du type 1 ou 2.

— Quelles sont de ces modifications celles que nous retrouvons au cours de la diurèse azotée?

Tous les diurétiques azoturiques donnent-ils les mêmes images?

Protocoles expérimentaux.

Lse animaux ont été sacrifiés trente minutes à une heure après l'injection du médicament. Le rein, prélevé aussitôt, est découpé en tranches aussi minces que possible, faites perpendiculairement au grand axe de l'organe pour une part, et parallèlement au plan de symétrie pour l'autre part.

Ces opérations sont conduites très rapidement, et les tranches de rein sont aussitôt plongées dans le bain fixateur approprié.

Le fixateur de Carnoy pour l'histologie habituelle.

Le fixateur de Tupa pour le chondriome.

Le formol au 1/10 pour la réticuline.

La fixation au Carnoy est précédée, selon les indications de Rathery, d'un séjour de trente minutes dans le liquide réno-conservateur de cet auteur, porté à 37° et maintenu à cette température pendant tout la durée du bain. Après passage dans le Carnoy pendant trois heures trente, les coupes sont plongées douze heures dans l'alcool absolu.

Les colorations ont été faites par les méthoeds habituelles et pour l'étude de la réticuline par la méthode de Tibor Pap, modifiée, décrite par de Brux dans sa thèse.

1°e Morphologie des tubes.

Polyurie à la scille. — Trente minutes après l'injection, l'aspect général des coupes montre une dilatation des tubes, présentant une disposition insulaire.

On constate un état granuleux des tubes, dont certains ont leur lumière remplie par un gel albumineux. Dans la plupart des points, on note la persistance des bordures en brosse.

Les noyaux sont intacts.

Les glomérules sont congestionnés, les cellules de la capsule de Bowmann font nettement saillie.

Une heure après l'injection, l'état granuleux des tubes persiste ainsi que la dilatation, celle-ci moins accusée cependant et plus irrégulière, avec un aspect insulaire des dilatations très net.

Les glomérules sont légèrement congestionnés.

Les noyaux sont intacts, mais on note encore la présence de gel protoplasmique dans la lumière de certains tubes.

Polyurie de l'artichaut. — Trente minutes après l'injection, les tubes sont très dilatés avec un état granuleux très marqué, d'aspect plus homogène que dans la polyurie à la scille. L'irritation paraît plus brutale, car on trouve déjà des cellules desquamées dans certains ilôts avec présence de gel albumineux dans la lumière des tubes.

Cependant, on note encore la persistance, dans la plupart des points, de la bordure en brosse.

Les noyaux sont intacts.

Les glomérules sont congestionnés avec saillie des cellules de la capsule de Bowmann.

Une heure après l'injection, la dilatation des tubes est moindre, l'aspect encore assez homogène.

L'état granuleux est peu marqué et les stries de Haidenhain réapparaissent, les cellules reprennent l'état de repos.

Dans quelques ilôts persistent des réseaux albumineux dans la lumière des tubes.

Les noyaux sont intacts.

Les glomérules sont redevenus normaux.

2° Modification du chondriome.

Dans la polyurie à la scille, les modifications du chondriome sont insulaires et même cellulaires. On peut noter une asynergie cellulaire sur un même tube.

Les stries de Haidenhain, fragmentées, sont remplacées par des granulations qui ont essaimé dans le corps protoplasmique. On note l'apparition de vacuoles du côté apical des cellules à bordure en brosse.

En somme, ces cellules ont l'aspect décrit sous le nom d'état granuleux.

Dans la polyurie à l'artichaut, cet état granuleux est beaucoup plus homogène et les granulations sont plus volumineuses.

On ne note pas comme dans la polyurie à la scille de disposition insulaire de ces modifications.

3° Aspect de la réticuline.

Polyurie à la scille et polyurie à l'artichaut présentent des modifications des formations argentaffine plus précoces et plus générales que les modifications morphologiques des tubes.

Alors que nous trouvons des réticulines correspondant aux schémas I et II de la classification de de Brux, les modifications des tubes ne sont encore qu'insulaires.

En effet, la réticuline, formation essentiellement fonctionnelle, jouant un rôle d'échange, s'amincit par le travail, s'épaissit au repos. Or, dès la mise en train de l'organe, toute la réticuline présente la même modification, alors que les tubes ne présentent que des modifications strictement locales.

CONCLUSIONS

En résumé, il semble que l'artichaut ait une action plus rapide, plus brutale, plus fugace que la scille, et s'il nous est permis de proposer une explication à titre d'hypothèse, nous dirons que par sa stimulation hépatique, le cynara provoque un apport massif d'urée sur lequel travaille le rein, forçant cet organe à un travail plus intense qui se traduit par une augmentation de la diurèse et de l'élimination azotée.

Vu : *Le Président de la thèse :*

BRUSTIER.

Vu : *Le Doyen :*

J. CALVET.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse le 23 Juin 1948

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Ardaiz (A.).** — Rev. Assoc. Méd. Argent., 1936.
2. **Arnozan.** — Les régimes diurétiques (XII^me Congrès de Lyon, 1911).
3. **Beer.** — Indications et mode d'action des glucosides de la scille (Muchener Mediziznische Wochenschrift, 1936).
4. **Beggi** et **Dessori.** — Action diurétique de cynara scolymus (Il Policlinico, 1934).
5. **Bellon.** — Bulletin Médical (janvier 1924). Thèse de Lyon, 1911.
6. **Belvèze.** — Contribution à l'étude du scillarène, diurétique azoturique (Les Sciences Médicales, 1926).
7. **Bertoliatti.** — Thèse de Strasbourg, 1931.
   — Action curative rénale, à prédilection azoturique, de la scille (Le Concours Médical, 1935).
   — Action curative rénale, à prédilection azoturique, de la scille (Journal des Sciences Médicales, 1936).
8. **Bonsmann.** — Production of experimental diuresis in mouse by means of glucosides of Squill.
9. **Brel.** — La feuille d'artichaut dans l'ictère catarrhal (Bulletin de la Société de Thérapeutique, 1929).
   — La feuille d'artichaut, action cholagogue et diurétique (Le Courrier Médical, mars 1930).

10. **Brunet.** — La feuille d'artichaut dans la diathèse urique et les affections urinaires (Les Nouvelles Thérapeutiques, octobre 1931).
— La feuille d'artichaut en thérapeutique rénale et hépatique (Revue de Thérapeutique, Journal de Méd. de Bordeaux, 1933).
11. **De Brux.** — Les fibres agentaffines du rein (Thèse de Toulouse, 1939).
12. **Calac.** — Recherches sur les propriétés cardiorénales de la scille (Thèse Toulouse, 1922).
13. **Carnot** et **Rathery.** — Thérapeutique.
14. **Chabrol** et **Charronnat.** — Insuffisance rénale. Diurèse et cholérèse. 1933.
15. **Christophe.** — Bulletin de la Société de Thérapeutique, 1933, pp. 120 à 125.
16. **Clément.** — La cyanarathérapie (Vie Médicale, 1935).
17. **Cottet.** — Congrès d'Evian, 1933 (Bulletin d'Hydrologie).
18. **Desbordes.** — Eck et Desbordes (Comptes rendus de la Société de Biologie, octobre-novembre 1934).
— Eck et Desbordes (Bulletin de la Société de Chimie biologique, 1935).
19. **Dettori** (et **Beggi**). — Action diurétique de cynara scolymus (Il Policlinico, 1934).
20. **Dieust.** — Squill value as diuretic (Ztschr. für Knislaufforsch., 1929).
21. **Eck, Tixier, de Sèze.** — Nouvelles recherches sur cynara scolymus (Société de Thérapeutique, avril 1934).
— Eck et Desbordes : cf. n° 18.
— Tixier et Eck : cf. n° 62.
22. **Faucher, Trémollières, Thierry.** — Revue de Médecine, octobre 1933).
23. **Fiesinger.** — Physio-pathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme.

24. **Florentin.** — Etude histologique de l'action de la scille sur le rein (Revue Médicale de l'Est, juillet 1929).
25. **Fonteneau.** — Contribution à l'étude de la scille, diurétique azoturique (Concours Médical, décembre 1926; Les Sciences Médicales, 1926; Thèse de Lyon, 1925).
26. **Fruictier.** — Ce qu'il faut savoir sur l'artichaut (La Clinique, avril 1936).
27. **Guisti** et **Gonalous.** — Experimental Study of pharmacodynamic action of cynara scolymus (Prensa Med. Argent., 1935).
28. **Goldberger.** — Diuretic action of scillaren (Med. Klin., avril 1933).
29. **Hazard.** — Précis de Thérapeutique et Pharmacodynamie.
30. **Henrijean.** — XII[me] Congrès de Lyon.
31. **Hovelacque** et **Turchini.** — Anatomie et physiologie du système génito-urinaire, 1938.
32. **Joz.** — Etude de l'action cardiotonique et diurétique du scillarène (Thèse de Paris, 1924).
33. **Klinger.** — Paris Médical (avril 1931).
34. **Lamiaud.** — Effets de la scille sur le rein Paris Médical, octobre 1932).
35. **Lannoy.** — Contribution au dosage et à l'étalonnage biologique de la scille (Thèse Paris, 1936).
36. **Lévy-Darras.** — Traitement des petites azotémies par le cynara (Société de Méd. de Paris, 1935).
37. **Lœpper.** — Traité de Thérapeutique. T. IV : Vaisseaux et reins.
38. **Mayor.** — Les agents diurétiques.
39. **Menninger.** — Die Scilla maritima als Herzmittel (Würzburg, 1925).
40. **Montville.** — Thèse de Paris, 1933.
42. **Munist** et **Spangenberg.** — Influence of intraveinous Cynara Scolymus on cholesterinemia and uremia.

43. **Pena.** — Un nuevo glucosido utilligable in reno cardiotherapia : la escillarena (Rev. de Med. y cirurg., Caracas, 1923).
44. **Perrin (G.).** — Gazette des Hôpitaux (juillet 1923).
45. **Pic.** — Rapport au XII[me] Congrès de Lyon (1911).
— Les médicaments diurétiques (Journal Méd. Français, n° 7, 1922).
Pic et Bonnamon. — La Scille (Presse médicale, n° 104, 1912).
46. **Picart.** — Etude expérimentale et clinique du cynara scolymus (Thèse de Paris, 1935).
47. **Rathery.** — Physiologie des reins (in Roger Binet. T. III, pp. 347 à 695).
Carnot et Rathery. — Thérapeutique.
48. **Ravina.** — Action thérapeutique de l'artichaut et de son principe (Presse Médicale, 1934).
49. **Rosa (Edgard).** — Principe cristallisé du C. S. en thérapeutique (La Nature, 1927).
— Principe actif du C. S. Sa localisation. Sa nature (Echos de la Médecine, 1929).
— Localisation et nature du principe du C. S. (Nouv. Thérap., 1932).
— D'un principe cristallisé du cynara sc. (Gazette des Hôpitaux, 1934).
50. **Savy.** — Thérapeutique clinique.
51. **Scheer (H.).** — History of Scilla Medication.
52. **Schwartz.** — Les modifications uréo-sécrétoires et diurétiques de la scille.
53. **Serr.** — Thèse de Toulouse (1906).
54. **Sèze (De).** — Cf. Erk, Tixier, de Sèze, n° 21.
55. **Sigerist.** — Schweiz. med. Wchuschr., 1927.
56. **Stangerbey.** — Cf. Muniz et Spangenberg, n° 42.
57. **Stroc.** — Scillaren Therapy nephritis scarlatinal.

58. **Thierry.** — Cf. Trémollières, Thierry, Faucher, n° 22.
59. **Tilmant.** — Recherches sur l'action du scillarène dans l'azotémie (Sciences médicales, mai 1924).
60. **Tixier.** — L'emploi du cynara en médecine infantile (fonctions hépato-rénales).
Tixier et **Eck.** — Revue médicale française, 1935; Journal Médical français, 1935).
Tixier, de Sèze et **Eck.** — Cf. Eck, n° 21.
61. **Trémollières.** — Cf. Thierry, Faucher, Trémollières, n° 22.
62. **Truelle.** — L'artichaut (Dans « La Nature », 1927).
63. **Turchini.** — Hovelacque et Turchini : Anatomie et Histologie du Système génito-urinaire.

Dép. lég. 2me tr. 48. Aa 91

Imp. Toulousaine (R. Lion), 2, rue Romiguières